2023 年 2 月改訂（第 10 版）

日本標準商品分類番号
876219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

潰瘍性大腸炎治療剤

サラゾスルファピリジン錠

処方箋医薬品

サラゾピリン®錠500mg

Salazopyrin® Tablets 500mg

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 日局 サラゾスルファピリジン500mg含有
一般名	和名：サラゾスルファピリジン（JAN） 洋名：Salazosulfapyridine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年 9月 5日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 販売開始年月日：1969年 9月
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社　製品情報センター 学術情報ダイヤル　0120-664-467　　FAX　03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2022 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

IV. 製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目 13
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目 15
1. 血中濃度の推移 15
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 母集団（ポピュレーション）解析 16
4. 吸収 16
5. 分布 16

6. 代謝 19
7. 排泄 20
8. トランスポーターに関する情報 21
9. 透析等による除去率 21
10. 特定の背景を有する患者 21
11. その他 21

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 22
1. 警告内容とその理由 22
2. 禁忌内容とその理由 22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 22
5. 重要な基本的注意とその理由 23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 23
7. 相互作用 26
8. 副作用 28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 30
10. 過量投与 31
11. 適用上の注意 31
12. その他の注意 31

IX. 非臨床試験に関する項目 33
1. 薬理試験 33
2. 毒性試験 33

X. 管理的事項に関する項目 36
1. 規制区分 36
2. 有効期間 36
3. 包装状態での貯法 36
4. 取扱い上の注意 36
5. 患者向け資材 36
6. 同一成分・同効薬 36
7. 国際誕生年月日 36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 37
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 37
11. 再審査期間 37
12. 投薬期間制限に関する情報 37
13. 各種コード 37
14. 保険給付上の注意 37

XI. 文献 38
1. 引用文献 38
2. その他の参考文献 40

XII. 参考資料 41
1. 主な外国での発売状況 41
2. 海外における臨床支援情報 43

XIII. 備考 46
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 46
2. その他の関連資料 47

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

潰瘍性大腸炎は原因がいまだに不明であり、軽快と悪化を繰返して治療効果の判定の困難な疾患である。サラゾスルファピリジンはファルマシア社（現ファイザー社）がストックホルムのカロリンスカ病院の N. Svartz の協力を得て、1930 年代後半にリウマチ性多発性関節炎の治療薬として開発した薬剤である。その後、サラゾスルファピリジンは、潰瘍性大腸炎の治療剤として有用であることが示唆された[1)]。

1948 年に至り Bargen[2)] は本剤の有用性を米国に紹介し、米国においては 1951 年より、またドイツにおいては 1958 年より臨床使用が開始された。わが国では 1969 年に医薬品としての輸入が許可され、三菱ウェルファーマ（株）は、ファルマシア社よりサラゾピリン錠（現サラゾピリン錠 500mg）の輸入販売を開始し、現在に至っている。

一方、既に 1967 年に英国の Watkinson[3)]、また 1971 年に Hanke ら[4)] はサラゾピリン坐剤（現サラゾピリン坐剤 500mg）の有用性を発表し、また Bockus ら[5)] もサラゾピリン坐剤（現サラゾピリン坐剤 500mg）の使用を教科書に記載している。

わが国では樋渡ら[6)] によって、サラゾピリン経口投与が無効である症例に対して、サラゾピリン坐剤（現サラゾピリン坐剤 500mg）が有効であった例が報告され、サラゾピリン坐剤（現サラゾピリン坐剤 500mg）の臨床試験が進められ、1981 年に承認された。

サラゾスルファピリジンはスルファピリジンと 5-アミノサリチル酸（5-ASA）の酸性アゾ化合物で大腸の腸内細菌により分解される。本剤の治療活性部分である 5-ASA は、組織学的に変化の認められる粘膜上皮下の結合組織に対して、特異的な親和性を有しており、炎症部位において抗炎症作用を示すと考えられている[7)～12)]。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤の未変化体は、白血球の内皮細胞への接着を抑制することにより抗炎症作用を発揮する（ヒト内皮細胞、マウス）[13)]。

（「VI-2. 薬理作用」の項参照）

(2) 本剤の治療活性部分 5-アミノサリチル酸（5-ASA）は大腸の粘膜下結合組織に対し特異な親和性を示し、(1) 活性酸素産生抑制、(2) アラキドン酸カスケードの阻害、(3) サイトカイン産生抑制等により大腸で抗炎症作用を発揮すると考えられている。これらの作用のうちどれが治療の主役を演じているかは明らかになっていない。しかし、アラキドン酸カスケードのうち、末梢血中の好中球並びに腸粘膜におけるリポキシゲナーゼからロイコトリエン B4,5-hydroxy-eicosatetraenoic acid（5-HETE）産生系の阻害作用が重要視されている[14)～21)]。

（「VI-2. 薬理作用」の項参照）

(3) 重大な副作用として再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、貧血（溶血性貧血、巨赤芽球性貧血（葉酸欠乏）等）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症型薬疹、過敏症症候群、伝染性単核球症様症状、間質性肺炎、薬剤性肺炎、PIE 症候群、線維性肺胞炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、消化性潰瘍（出血、穿孔を伴うことがある）、S 状結腸穿孔、脳症、無菌性髄膜（脳）炎、心膜炎、胸膜炎、SLE 様症状、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材､最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サラゾピリン錠 500mg

(2) 洋名

Salazopyrin Tablets 500mg

(3) 名称の由来

一般名：Salazosulfapyridine に由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

サラゾスルファピリジン（JAN）

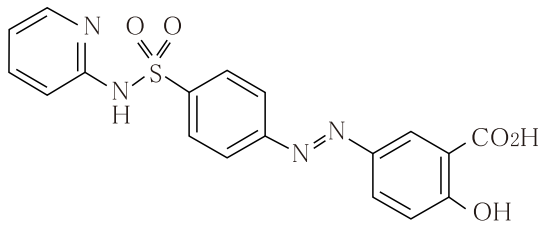
(2) 洋名（命名法）

Salazosulfapyridine（JAN）、Sulfasalazine（INN、USAN）

(3) ステム（stem）

抗感染症薬、スルホンアミド剤：sulfa-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{18}H_{14}N_4O_5S$

分子量：398.39

5. 化学名（命名法）又は本質

2-Hydroxy-5-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenylazo]benzoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：通常 SASP と略されることが多い。

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色～黄褐色の微細な粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

ピリジンにやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくく、水、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

測定温度：20±5℃

溶媒	本品 1g を溶解するのに要する溶媒量（mL）	日局の表現
ピリジン	40	やや溶けにくい
エタノール（95）	800	溶けにくい
水酸化ナトリウム試液	15	溶ける
水	－	ほとんど溶けない
クロロホルム	－	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	－	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：240～249℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa_1＝2.4（COOH、吸光度法）
pKa_2＝8.3（SO_2NH、吸光度法）
pKa_3＝11.0（OH、吸光度法）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の希水酸化ナトリウム試液溶液（1→100,000）の吸収スペクトルを日局 一般試験法「紫外可視吸光度測定法」により測定するとき、波長 240nm、285nm 及び 458nm 付近に吸収の極大を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性[22)]

	保存条件	保存期間	保存形態	結果（残存量）
長期保存試験	4～6℃、40%RH 以下	24 ヵ月	密栓瓶	変化なし (94.3%)
	20～25℃、50%RH	24 ヵ月	密栓瓶	変化なし (94.3%)
	45±2℃、75% RH	24 ヵ月	密栓瓶	変化なし (94.3%)
苛酷試験	直射日光下に 1 週間照射後、20W の殺菌紫外線灯下 40cm の位置に 1 週間放置	2 週間	秤量瓶	変化なし (92.0%)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) 芳香族第一アミンの定性反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

定量法：

酸素フラスコ燃焼法

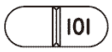
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面	KPh 101	黄色～黄褐色 だ円形の素錠 割線入り
				
直径 17.7×7.5mm	厚さ 5.7mm	重量 640mg		

(3) 識別コード

KPh 101

(4) 製剤の物性

崩壊性：日局 一般試験法「崩壊試験法」（1）錠剤の試験を行うとき、これに適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サラゾピリン錠 500mg
有効成分	1 錠中 日局サラゾスルファピリジン 500mg
添加剤	軽質無水ケイ酸 ステアリン酸マグネシウム トウモロコシデンプン ポビドン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度	40℃	3ヵ月	遮光気密容器	変化なし
湿度	25℃、75%RH	3ヵ月	遮光、開放	変化なし
光	1000lx／h	60万lx	気密容器	変化なし
長期試験	4～6℃ (40%RH以下)	2年間	開放瓶	変化なし
			密栓瓶	変化なし
	20～25℃ (50%RH)	2年間	開放瓶	変化なし
			密栓瓶	変化なし
	45±2℃ (75%RH)	2年間	開放瓶	1ヵ月で膨潤軟化粉末状となった。
			密栓瓶	変化なし

試験項目：温度、湿度、光：性状、含量、硬度、崩壊性

長期：外観、崩壊性、主成分の化学変化について遊離サリチル酸量とポーラログラフィーによるサラゾスルファピリジン量測定

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］
500 錠［10 錠（PTP）×50］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
○潰瘍性大腸炎
○限局性腸炎
○非特異性大腸炎

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常1日4～8錠（2～4g）を4～6回に分服する。
症状により初回毎日16錠（8g）を用いても差しつかえない。
この場合3週間を過ぎれば次第に減量し、1日3～4錠（1.5～2g）を用いる。
ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン4錠（2g）を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤の投与により、軽度の悪心が発現した場合には、半量に減じ、高度の悪心が発現した場合には、2～3日投与を中止後、次第に増量して元の量に戻すこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

比較試験

全国 11 施設で潰瘍性大腸炎と診断された患者 56 例を対象にした群間比較試験を実施した[12)]。

対象	潰瘍性大腸炎
使用薬剤	1 群：1 錠中サラゾスルファピリジン 0.5g を含有する錠剤 2 群：1 個中サラゾスルファピリジン 0.5g を含有する坐剤 3 群：1 個中ベタメタゾン 1.0mg 又は 0.5mg を含有する坐剤
投与方法、投与期間	1 群：1 日 6 錠を 3 回に分服。同量を投与し、漸減しない。 2 群：1 回 1 個を 1 日 2 回、朝排便後と就寝前に直腸内に挿入。以後、症状をみながら漸減。 3 群：1 日量 2.0mg を 1～2 回に分けて直腸内に挿入。以後、症状をみながら漸減。 投与期間：4 週間
評価方法	臨床効果判定は投与 4 週後の観察において、著効（緩解に至ったもの）、有効（改善に至ったもの）、無効（臨床症状、内視鏡所見に改善がみられないもの）の 3 段階で判定した。 有用性の判定については臨床効果と副作用により、潰瘍性大腸炎治癒における有用性を主治医が総合的に判断した。その判断は個々の患者についての判定で 5 段階で判定した。
結果	総合臨床効果：3 群間に有意差を認めなかった（U-Test）。 副作用：1 群：0 例／17 例 2 群：2 例／19 例（腹痛、腹部不快感、挿入時肛門部不快感；各 1 件） 3 群：5 例／19 例（排便回数増加；2 件、腹痛、腹部不快感、局所刺激感、挿入時肛門部不快感、便秘、体重増加、両下肢浮腫；各 1 件） 有効率：臨床症状、内視鏡所見を総合判定しての臨床効果判定における有効率は 1 群 81%、2 群 83%、3 群 80%であった。 罹患範囲が直腸に限局した症例についての有効率では 1 群 57%（4 例／7 例）、2 群 77%（10 例／13 例）、3 群 70%（7 例／10 例）であった。 有用性：主治医による臨床効果、副作用を総合しての有用性判定は有用以上が 1 群 69%、2 群 68%、3 群 61%であった。 以上より、3 剤はほぼ同等の効果を示した。

表：総合臨床効果

効果 薬剤	著効	有効	無効	計
1群	4（25.0）	9（56.3）	3	16
2群	6（33.3）	9（50.0）	3	18
3群	7（46.7）	5（33.3）	3	15
計	17（34.7）	23（46.9）	9	49

（　）：%

表：有用性

薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	どちらとも判定できない	無用	計
1群	4（25.0）	7（43.8）	2	3	0	16
2群	5（26.3）	8（42.1）	2	4	0	19
3群	8（44.4）	3（16.7）	0	5	2	18
計	17（32.1）	18（34.0）	4	12	2	53

（　）:%

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

注）本邦で承認されている潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、非特異性大腸炎に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常1日4～8錠（2～4g）を4～6回に分服する。症状により初回毎日16錠（8g）を用いても差しつかえない。この場合3週間を過ぎれば次第に減量し、1日3～4錠（1.5～2g）を用いる。
ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン4錠（2g）を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

スルホンアミド（サルファ剤）

サリチル酸類

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗炎症作用[13)～21)、23)～25)]

潰瘍性大腸炎はその病因がいまだに不明で、サラゾピリンの作用機序についても明快な結論は得られていない。経口投与されたサラゾスルファピリジンの約 3 分の 1 は小腸でそのままの形で吸収されるが、大部分は大腸に運ばれ、そこで腸内細菌の作用をうけて 5-アミノサリチル酸とスルファピリジンに分解・吸収される。その治療活性部分は 5-アミノサリチル酸であることが明らかにされている。5-アミノサリチル酸は組織学的に変化の認められる粘膜上皮下の結合組織に対して特異な親和力を示し、この 5-アミノサリチル酸の抗炎症作用により効果をあらわすのであろうと推定されている。

なお、サラゾピリン未変化体は、白血球の内皮細胞への接着を抑制することにより抗炎症作用を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗炎症作用[13)]

○好中球接着抑制作用（*in vitro*）

サラゾスルファピリジン 0.1～1,000nmol／L を加えて培養したヒト内皮細胞では、活性好中球の接着率が濃度依存性に低下した。また、この接着抑制作用は、培養液にアデノシン分解酵素あるいはアデノシン A_2 受容体拮抗薬を加えることにより阻害された。

○白血球浸潤抑制作用（マウス気嚢炎症モデル）

カラゲニンにより炎症を誘発した空気嚢滲出液中の白血球集積を、カラゲニン懸濁液注入前のサラゾスルファピリジン胃内投与群（100mg／kg／日、3 日間）は生理食塩液投与群と比較して有意に抑制した（$p<0.02$）。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

＜参考＞外国人データ[27)]

炎症性腸疾患患者4名に3～4gを1回経口投与後、4～8時間で血清中サラゾスルファピリジン濃度は15.3～30.6μg／mLのピークを示し、20～30時間で総スルファピリジン濃度は21.6～30.9μg／mLのピークを示した。

測定法：Sandberg & Hansson法

注）本邦で承認されている潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、非特異性大腸炎に対する用法及び用量は以下のとおりである。

通常1日4～8錠（2～4g）を4～6回に分服する。症状により初回毎日16錠（8g）を用いても差しつかえない。この場合3週間を過ぎれば次第に減量し、1日3～4錠（1.5～2g）を用いる。

ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン4錠（2g）を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度[28)]

健康成人に1日3g､分3投与した時7日目に血清中サラゾスルファピリジン濃度はfast acetylator 11.9±6.2μg／mL、slow acetylator 13.0±9.9μg／mLで、phenotypeによる差は認められなかった。
測定法：Sandberg & Hansson法

(3) 中毒域[28)]

健康成人に1日3g、分3投与した時7日目に血清中総スルファピリジン濃度（スルファピリジン及びその誘導体の総和）はプラトーとなった。phenotypeによる差が認められ、fast acetylator 20.1±5.1μg／mL、slow acetylatorでは50.3±6.0μg／mLとなり、血清スルファピリジン濃度50μg／mL以上では副作用があらわれた。
測定法：Hansson & Sandberg法

注）吸収されたスルファピリジンと5-アミノサリチル酸は肝臓でアセチル化される。アセチル化の速さには個人差があり、アセチル化の速いfast acetylator phenotypeとアセチル化の遅いslow acetylator phenotypeがある。

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

注）本邦で承認されている潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、非特異性大腸炎に対する用法及び用量は以下のとおりである。
通常1日4～8錠（2～4g）を4～6回に分服する。症状により初回毎日16錠（8g）を用いても差しつかえない。この場合3週間を過ぎれば次第に減量し、1日3～4錠（1.5～2g）を用いる。
ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン4錠（2g）を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

＜参考＞外国人データ

腎クリアランス[28)]

サラゾスルファピリジン 5.5mL／min、スルファピリジン 32.1mL／min

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：小腸

＜参考＞ラットにおけるデータ[26)]

Wistar 系ラットにカルボキシル ^{14}C-SASP を経口投与した時、血清中の放射活性は投与後 7～9 時間で最大（約 0.18%）を示し、以後漸減した。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ[30)]

SD ラットに ^{3}H, ^{14}C-SASP 50mg／kg／日を 21 日間連続経口投与した時、初回投与 4 時間後から最終投与 96 時間後までの ^{3}H 及び ^{14}C の脳中濃度はそれぞれ血漿中の 0.2～10.0、0～1.5 であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞外国人データ[31)]

サラゾスルファピリジン 500mg を 1 日 4 回服用中の潰瘍性大腸炎患者（n＝5）を対象として、出産時の母体血清、臍帯血、羊水中濃度を測定した。その結果、サラゾスルファピリジン及びスルファピリジンは胎盤を通過し、臍帯血中濃度は血清中濃度の半分であった。サラゾスルファピリジンの羊水中濃度は極めて低かった。総スルファピリジンの血清中濃度と臍帯血中濃度は同じであった。5-ASA の濃度はすべて低かった。

	血清中濃度	臍帯血中濃度	羊水中濃度
SASP	7.3±4.0	4.2±3.0	0.6±0.5
total-SP	10.6±4.6	11.0±4.0	16.0±8.9
total 5-ASA	<0.5	<0.5	1.2±0.5

n＝5、μg／mL、mean±SD

SASP：サラゾスルファピリジン、SP：スルファピリジン、5-ASA：5-アミノサリチル酸

（「Ⅷ-6.（5）妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性[32)]

潰瘍性大腸炎の母親に分娩後よりサラゾピリン 3.0g／日を経口投与し、分娩 3 日目の投与前と投与後 1 時間、4 時間、7 時間、9 時間の 5 回、採血と搾乳を行い、母親の血清及び母乳中のサラゾスルファピリジン及び 4 種類の代謝物濃度を測定した。

サラゾスルファピリジンの母乳中濃度は、母親の血清中濃度より高値であった。またスルファピリジンは母親血清中濃度の 64%が母乳中に検出された。

（単位：μg／mL）

	母親血清中平均濃度	母乳中平均濃度	母乳中平均濃度／母親血清中平均濃度
SASP	12.0	19.8	1.65
SP	9.0	5.8	0.64
Ac-SP	16.5	3.6	0.22
5-ASA	2.5	0.04	0.02
Ac-5-ASA	4.4	3.5	0.81

SASP：サラゾスルファピリジン、SP：スルファピリジン、Ac-SP：アセチルスルファピリジン、5-ASA：5-アミノサリチル酸、Ac-5-ASA：アセチル-5-アミノサリチル酸

測定法：サラゾスルファピリジン：Sandberg らの方法

代謝物：HPLC 法

注）本邦で承認されている潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、非特異性大腸炎に対する用法及び用量は以下のとおりである。

通常 1 日 4～8 錠（2～4g）を 4～6 回に分服する。症状により初回毎日 16 錠（8g）を用いても差しつかえない。この場合 3 週間を過ぎれば次第に減量し、1 日 3～4 錠（1.5～2g）を用いる。

ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン 4 錠（2g）を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。

＜参考＞外国人データ [31)～33)]

サラゾスルファピリジン 500mg を 1 日 4 回服用中の潰瘍性大腸炎患者（n＝3）を対象として、出産 1 週間後の母体血清及び乳汁中濃度を測定した。その結果、サラゾスルファピリジン及びスルファピリジンは乳汁中へ移行し、乳汁中濃度はそれぞれ血清中濃度の約 30%、約 50%であった。5-ASA は測定できなかった。

	血清中濃度	乳汁中濃度
SASP	8.8±1.9	2.7±1.8
total-SP	19.0±3.1	10.3±1.6
total 5-ASA	—	—

n＝3、μg／mL、mean±SD、—：not measured

SASP：サラゾスルファピリジン、SP：スルファピリジン、5-ASA：5-アミノサリチル酸

（「Ⅷ-6.（6）授乳婦」の項参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ [29)]

SD ラットに ^{3}H, ^{14}C-SASP 50mg／kg を単回経口投与した時、骨髄には比較的高値 ^{14}C の放射能が認められた。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

○ラットにおけるデータ [26)]

Wistar 系ラットにカルボキシル ^{14}C-SASP 250mg／kg を直腸又は経口投与し、投与後 72 時間まで各臓器の放射能濃度を測定した。その結果、いずれの投与経路においても、回腸、結腸、直腸に多く分布がみられ、次いで肝に比較的多い分布がみられた。腎にも少量の分布がみられたが、肺、脾、心筋、膵、脳、その他の臓器にはほとんど認められなかった。

○ラットにおけるデータ [30)]

SD ラットに ^{3}H, ^{14}C-SASP 50mg／kg／日を 21 日間連続経口投与し、組織内放射能濃度を測定した。投与量の大部分が消化管に残留し、それ以外の組織中濃度は血漿中濃度より低かった。^{3}H の組織内濃度は ^{14}C より高く投与期間中わずかに増加したが、組織／血漿中濃度比は変化せず蓄積は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考＞外国人データ [29)]

サラゾスルファピリジンの *in vitro* におけるヒト血漿蛋白との結合率は限外ろ過法で 99%以上であった。精製ヒト血清アルブミンを用いた試験でも同様の結果が得られたことから、主な結合蛋白はアルブミンであると考えられた。通常の臨床用量から得られる最高血中濃度において、サラゾスルファピリジンとヒト血漿蛋白との結合に対する併用薬（14 種類）の影響は認められず、また併用薬（8 種類）のヒト血漿蛋白との結合に対してもサラゾスルファピリジンは影響を与えなかった。

6. 代謝

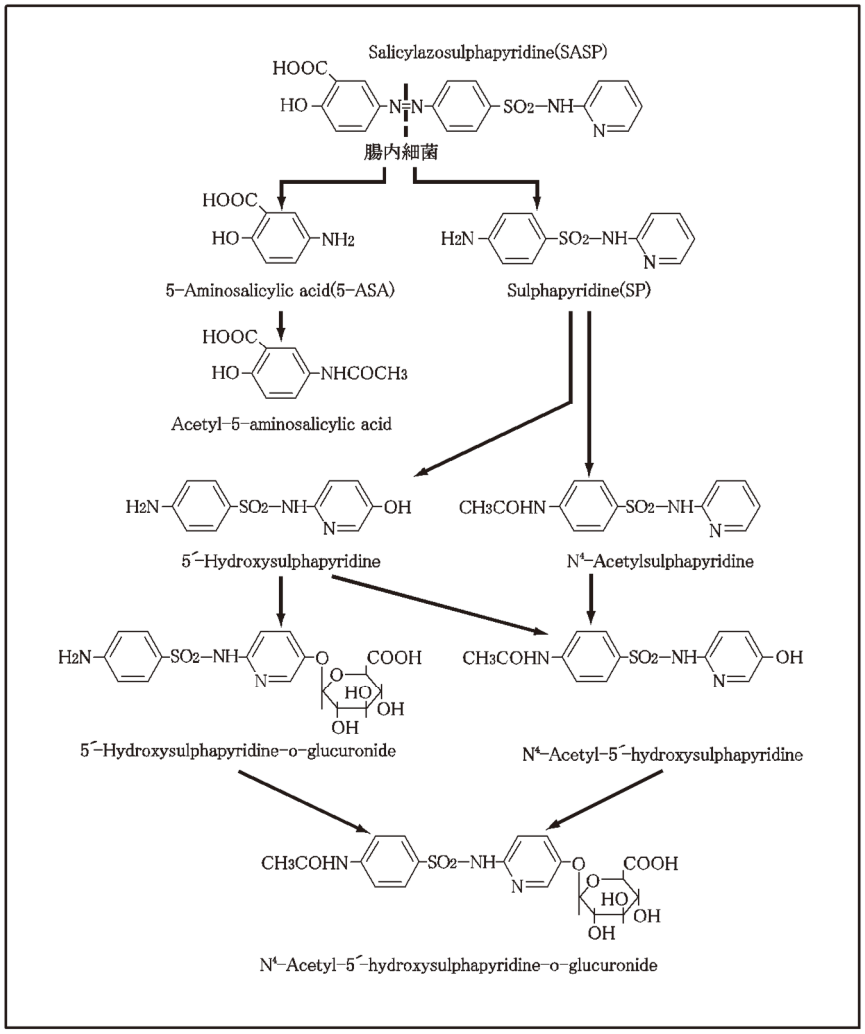
(1) 代謝部位及び代謝経路

経口投与されたサラゾピリンは未変化体のまま約1／3が小腸で吸収されるが、その大半は腸肝循環を経るため、投与量の大部分は大腸に達する。そこで腸内細菌によりジアゾ結合が切断され、5-アミノサリチル酸（5-ASA）とスルファピリジン（SP）に分解される。分解されたほぼすべてのSPと5-ASAの約1／3は大腸で吸収されて、残りは便中に排泄される。大腸より吸収されたSPは肝に送られてアセチル化、水酸化、グルクロン酸抱合を受けて代謝される[14)、16)、33)、34)]。

放射活性測定では、消化器系の臓器を除けば、主に肝、腎に分布しており、本剤は肝で代謝（アセチル化、グルクロン酸抱合）され腎から尿として排泄されることが示唆された。胆汁排泄は0.36%でグルクロン酸抱合をうけていた。

主代謝産物はアセチルアミノサリチル酸、アセチル・スルファピリジン・グルクロナイド、スルファピリジン・グルクロナイドであった[34)]。

体内におけるサラゾピリンの代謝過程とその主な代謝物[16)]



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

＜参考＞

○外国人データ [35)]

サラゾスルファピリジンは尿中排泄である。スルファピリジンは大腸において大部分が吸収され、肝臓で代謝された後、尿中あるいは胆管を経て糞中に排泄される。一方、5-アミノサリチル酸はその一部が吸収され尿中に排泄されるが、大部分が糞中に排泄される。

○ラットにおけるデータ [26)]

Wistar 系ラットにカルボキシル ^{14}C-SASP 250mg／kg を経口投与し、72 時間まで糞、尿中へ排泄された放射活性を測定した。尿中へは全投与量の約 11%、糞中へは約 81%が排泄された。胆汁へは 24 時間までに 0.36%が排泄された。

24 時間尿での主要代謝物は 5-Ac-ASA が約 90%を占めていた。

SASP：サラゾスルファピリジン、5-Ac-ASA：5-アセチルアミノサリチル酸

(2) 排泄率

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ [26)]

Wistar 系ラットにカルボキシル ^{14}C-SASP 250mg／kg を経口投与し、72 時間まで糞、尿中へ排泄された放射活性を測定した。

サラゾスルファピリジン経口投与後の尿中及び糞中の放射能の割合

投与後の時間（時間）	尿中	糞中
0～24	7.4%	54.8%
24～48	2.5%	17.3%
48～72	1.3%	8.5%
計	11.2%	80.6%
排泄率	91.8%	

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし（蛋白結合率がほぼ100%のため透析による除去はむずかしいと考えられる[36]。）

(2) 血液透析

該当資料なし（蛋白結合率がほぼ100%のため透析による除去はむずかしいと考えられる[36]。）

(3) 直接血液灌流

該当資料なし（蛋白結合率がほぼ100%のため透析による除去はむずかしいと考えられる[36]。）

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 サルファ剤又はサリチル酸製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 低出生体重児又は新生児［9.7.1 参照］

＜解説＞

2.1 サルファ剤共通の注意事項である。
本剤は体内で 5-アミノサリチル酸とスルファピリジンに分解される。したがって、サルファ剤又はサリチル酸製剤に過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与すると、過敏反応を示すおそれがある。

2.2 サルファ剤共通の注意事項である。
新生児、低出生体重児では、肝機能が未熟なため、グルクロン酸抱合ができず、遊離のビリルビン濃度が上昇する。サルファ剤は、正常な状態ではアルブミンと強く結合している非抱合型ビリルビンを遊離し、遊離したビリルビンが脳内へ移行して核黄疸（レンズ核、視床腹側部、Ammon 角、その他の頭蓋内灰白質に黄色色素沈着及び変性病変がみられる新生児黄疸の重症型）を起こすことがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始前には、必ず血液学的検査（白血球分画を含む血液像）、肝機能検査及び腎機能検査を実施すること。投与中は、AST、ALT の著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全、劇症肝炎に至るおそれがあるので、臨床症状を十分観察するとともに、定期的に（原則として、投与開始後最初の 3 ヵ月間は 2 週間に 1 回、次の 3 ヵ月間は 4 週間に 1 回、その後は 3 ヵ月ごとに 1 回）、血液学的検査及び肝機能検査を行うこと。また、急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査についても定期的に行うこと。［9.1.1、9.2、9.3、11.1.1、11.1.3、11.1.5、11.1.11 参照］

＜解説＞

本剤と同じく有効成分サラゾスルファピリジンを含有する抗リウマチ剤「アザルフィジン EN 錠 250mg・500mg」では、副作用として重篤な血液障害（再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症等）、重篤な肝障害（肝炎、肝機能障害、黄疸等）が報告されており、中には定期的な血液検査を実施しなかったために重篤化したと思われる副作用症例が含まれていた。

サラゾピリン錠は、同じ有効成分を含有することから、添付文書の使用上の注意「重要な基本的注意」の項をより充実した記載に改め、投与開始前及び投与後の定期的な検査実施の注意喚起を行うこととした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液障害のある患者

［8.1 参照］

9.1.2 気管支喘息のある患者

急性発作が起こるおそれがある。

9.1.3 急性間歇性ポルフィリン症の患者

急性発作が起こるおそれがある。

9.1.4 グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏患者

溶血が起こるおそれがある。

9.1.5 他の薬物に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

9.1.1 サルファ剤共通の注意事項である。

サラゾスルファピリジン製剤の副作用として、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症等の重篤な血液障害が報告されている。したがって、血液障害のある患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあることから記載した。

9.1.2 サルファ剤共通の注意事項である。

気管支喘息の患者はサルファ剤に過敏である可能性がある。したがって、気管支喘息のある患者に本剤を投与すると急性発作を起こすおそれがあることから記載した。

9.1.3 サルファ剤は急性間歇性ポルフィリン症の発症を誘因することが知られている[37]。したがって、急性間歇性ポルフィリン症の患者に本剤を投与すると急性発作が起こるおそれがあることから記載した。

9.1.4 サルファ剤による溶血性貧血の機序の一つにグルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）の欠乏等による赤血球代謝の異常が考えられている。したがって、G-6-PD 欠乏患者に本剤を投与すると溶血が起こるおそれがあることから記載した。

9.1.5 他の薬剤に過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、交叉過敏を起こす可能性があることから記載した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
［8.1 参照］

＜解説＞
サルファ剤共通の注意事項である。
サラゾスルファピリジン製剤の副作用として、急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎等の重篤な腎障害が報告されている。したがって、腎障害のある患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあることから記載した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
［8.1 参照］

＜解説＞
サルファ剤共通の注意事項である。
サラゾスルファピリジン製剤の副作用として、肝炎、肝機能障害、黄疸等が報告されている。したがって、肝障害のある患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあることから記載した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤の動物実験では催奇形作用は認められていないが、他のサルファ剤（スルファメトピラジン等）では催奇形作用が認められている。また、本剤の代謝物の胎盤通過により新生児に高ビリルビン血症を起こすことがある。

＜解説＞

サルファ剤共通の注意事項である。

本剤の動物実験では催奇形作用は認められていないが、スルファメトピラジン等他のサルファ剤では催奇形作用が認められていること、また、サラゾスルファピリジンの胎盤通過性が報告されており[31]、新生児に高ビリルビン血症を起こす可能性があることから記載した。

（「Ⅶ-5.（2）血液－胎盤関門通過性」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。母乳中に移行し、乳児に血便又は血性下痢があらわれたとの報告がある。

＜解説＞

サルファ剤共通の注意事項である。

サラゾスルファピリジン及びスルファピリジンの母乳中への移行性が報告されており[31]、授乳婦に投与した場合、母乳を通じてサラゾスルファピリジン及びスルファピリジンが移行し、新生児に高ビリルビン血症を起こす可能性があることから記載した。

また、外国において、本剤投与後の母乳を介した乳児にサラゾスルファピリジン曝露による「血性下痢」が発現した文献報告がある[54]。

（「Ⅶ-5.（3）乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児又は新生児

投与しないこと。高ビリルビン血症を起こすことがある。［2.2 参照］

9.7.2 乳児、幼児又は小児

臨床試験は実施していない。

＜解説＞

9.7.1 サルファ剤共通の注意事項である。

新生児、低出生体重児では、肝機能が未熟なため、グルクロン酸抱合ができず遊離のビリルビン濃度が上昇する。サルファ剤は、正常な状態ではアルブミンと強く結合している非抱合型ビリルビンを遊離し、遊離したビリルビンが脳内へ移行して核黄疸を起こす可能性があることから記載した。

9.7.2 小児への使用経験が少なく、安全性が確立されていないことから記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルホンアミド系経口糖尿病用剤 　グリベンクラミド等 スルホニルウレア系経口糖尿病用剤 　グリクラジド 　グリメピリド	低血糖を発症するおそれがあるので、これらの薬剤の用量を調節するなど注意すること。	代謝抑制又は蛋白結合の置換により、作用が増強される。
クマリン系抗凝血剤 　ワルファリンカリウム	併用薬の血中濃度が上昇し、プロトロンビン時間が延長するおそれがあるので、これらの薬剤の用量を調節するなど注意すること。	併用薬の代謝が抑制される。
葉酸	葉酸の吸収が低下し、大赤血球症、汎血球減少を来す葉酸欠乏症を起こすおそれがあるので、葉酸欠乏症が疑われる場合は、葉酸を補給すること。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシンの吸収が低下するおそれがある。	機序不明
アザチオプリン メルカプトプリン	白血球減少等の骨髄抑制があらわれるおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼを阻害するとの報告がある。

＜解説＞

・スルホニルアミド系経口糖尿病用剤、スルホニルウレア系経口糖尿病用剤[38)、39)]

サルファ剤がスルホニル尿素系薬剤の肝での代謝を抑制して、排泄を遅延させ、半減期が延長する。サルファ剤が血漿蛋白と結合したスルホニル尿素形薬剤と置換し、遊離のスルホニル尿素系薬剤が増加することも関与するとされている。

併用時は低血糖症状に注意し、頻回に血糖値を測定して、必要であればスルホニル尿素系薬剤を減量する。また症状に応じてサルファ剤も減量する。

・クマリン系抗凝血剤[38)、40)]

サルファ剤がワルファリンの肝における代謝を抑制するため、ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するものと考えられる。この作用は、より活性の高いＳ(-)体に特異的である。

通常は血液中で大部分が血漿蛋白と結合している抗凝血剤をサルファ剤が置換し、遊離型の抗凝血剤を増加させ、肝臓でのプロトロンビンの産生を停止させ、出血傾向などがあらわれると考えられている。

併用時はワルファリンの抗凝血作用の増強に注意し、血中プロトロンビン活性をモニターし

て、必要であればワルファリンを減量する。

・**葉酸**[41)～43)]

サラゾスルファピリジンは腸内で葉酸の代謝及び吸収を競合的に阻害し、葉酸欠乏性貧血を誘引する可能性があるものの、臨床報告は非常に少ない。本剤との併用により葉酸の吸収が低下し、大赤血球症、汎血球減少を来たす葉酸欠乏症を起こすおそれがあることから記載した。機序は不明だが、葉酸欠乏症が疑われる場合は葉酸を補給すること。

・**ジゴキシン**[44)～45)]

サラゾスルファピリジンとジゴキシンを併用するとジゴキシンの吸収低下により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが低下することが報告されている。併用するときは血中ジゴキシン濃度をモニターする。

・**アザチオプリン、メルカプトプリン**[46)～48)]

*in vitro*の試験において、サラゾスルファピリジンはアザチオプリン、メルカプトプリンの代謝酵素のひとつであるチオプリンメチルトランスフェラーゼを阻害することが報告されている。また、アザチオプリン又はメルカプトプリンとサラゾスルファピリジンとの併用により白血球減少が発現したとの報告がある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 再生不良性貧血（頻度不明）、**汎血球減少症**（頻度不明）、**無顆粒球症**（頻度不明）、**血小板減少**（頻度不明）、**貧血（溶血性貧血、巨赤芽球性貧血（葉酸欠乏）等）**（頻度不明）、**播種性血管内凝固症候群（DIC）**（頻度不明）

［8.1参照］

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**紅皮症型薬疹**（頻度不明）

11.1.3 過敏症症候群（頻度不明）、**伝染性単核球症様症状**（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱、感冒様症状がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、肝腫、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う重篤な過敏症状が遅発性にあらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、これらの症状は、薬剤を中止しても再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。［8.1参照］

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）、**薬剤性肺炎**（頻度不明）、**PIE症候群**（頻度不明）、**線維性肺胞炎**（頻度不明）

発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線検査、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）、**ネフローゼ症候群**（頻度不明）、**間質性腎炎**（頻度不明）［8.1 参照］

11.1.6 消化性潰瘍（出血、穿孔を伴うことがある）（頻度不明）、**S 状結腸穿孔**（頻度不明）

11.1.7 脳症（頻度不明）

意識障害、痙攣等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 無菌性髄膜（脳）炎（頻度不明）

頸部（項部）硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 心膜炎（頻度不明）、**胸膜炎**（頻度不明）

呼吸困難、胸部痛、胸水等があらわれた場合には投与を中止し、速やかに心電図検査、胸部 X 線検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 SLE 様症状（頻度不明）

11.1.11 劇症肝炎（頻度不明）、**肝炎**（頻度不明）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT の著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、肝不全、劇症肝炎に至るおそれがある。［8.1 参照］

11.1.12 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

発疹、血圧低下、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜解説＞

サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載している。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
血液	顆粒球減少、白血球減少、異型リンパ球出現、免疫グロブリン減少、好酸球増多
肝臓	AST・ALT の上昇
腎臓	尿路結石、腫脹、浮腫、糖尿、蛋白尿、BUN 上昇、血尿
皮膚	脱毛
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、舌炎、腹痛、胃不快感、胸やけ、膵炎、口渇、便秘、下痢、口腔咽頭痛
過敏症	発疹、そう痒感、光線過敏症、血清病、紅斑、顔面潮紅、蕁麻疹
精神神経系	頭痛、末梢神経炎、うとうと状態、めまい、耳鳴、抑うつ
その他	精子数及び精子運動性の可逆的な減少[a)]、倦怠感、胸痛、筋肉痛、関節痛、心悸亢進、発熱、味覚異常、嗅覚異常

a：2～3 ヵ月の休薬により回復するとの報告がある。

＜解説＞

膵炎：サラゾピリンの投与により膵炎を併発した症例が報告[49)]されている。

精子数及び精子運動性の可逆的な減少：集積された症例で精子数減少以外に精子運動性低下がみられている。また、動物実験において精子運動能低下、受精率・着床数・胎児生存数低下、精子先体反応の抑制、妊よう性の低下等が報告[50)～52)]されている。
2～3ヵ月の休薬により回復するとの報告[53)]がある。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜参考＞
副作用調査の対象とした1,447例中21例（1.45%）に副作用発現がみられた（悪心・嘔吐9例、食思不振7例、発疹7例など）。

時期 対象	承認時までの調査	承認時以後の調査 （昭和48年10月末日まで）	計
調査症例数	66例	延1,381例	延1,447例
副作用発現例数（%）	16（24.2）	5（0.36）	21（1.45）
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
悪心・嘔吐	9（13.6）	—	9（0.62）
食思不振	6（9.1）	1（0.07）	7（0.48）
胃部膨満感	2（3.0）	—	2（0.14）
微熱	3（4.5）	1（0.07）	4（0.28）
皮膚瘙痒感	3（4.5）	1（0.07）	4（0.28）
発疹	2（3.0）	5（0.36）	7（0.48）
蛋白尿	1（1.5）	—	1（0.07）

厚生省薬務局医薬品副作用情報 No. 11（S50.2）

サラゾピリン錠（現サラゾピリン錠500mg）の群間比較試験[12)]では、特に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与中の患者において、ALT、AST、CK-MB、GLDH、血中アンモニア、血中チロキシン及び血中グルコース等の測定値がみかけ上増加又は減少することがあるため、これらの検査結果の解釈は慎重に行うこと。サラゾスルファピリジン並びに代謝物5-アミノサリチル酸及びスルファピリジンは、NAD（H）又はNADP（H）を使用した340nm付近の紫外線吸光度測定に干渉する可能性があり、検査方法により検査結果に及ぼす影響が異なることが報告されている。

＜解説＞
CCDS*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）との整合性に基づき注意喚起を行うこととした。

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、胃腸障害、腹痛、精神神経系症状（傾眠、痙攣等）

13.2 処置

症状に応じて、催吐、胃洗浄、瀉下、尿のアルカリ化、強制利尿（腎機能が正常な場合）、血液透析等を行う。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の成分により皮膚、爪及び尿・汗等の体液が黄色～黄赤色に着色することがある。また、ソフトコンタクトレンズが着色することがある。

＜解説＞

サラゾスルファピリジンの構造式中の 5-アミノサリチル酸側にあるフェニル基の-OH が O^-になるために起こると考えられている。また、ソフトコンタクトレンズへの着色は涙液に移行したサラゾスルファピリジンによるものと考えられている[55)]。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（ラット）で甲状腺腫及び甲状腺機能異常を起こすことが報告されている。

＜解説＞

サルファ剤共通の注意事項である。

ラットに 6 ヵ月間反復経口投与（200、500、800mg／kg）した結果、全群に甲状腺濾胞過形成及び800mg／kg 群の雌で下垂体に空胞細胞が認められた。

これらの変化は回復性試験の結果、可逆性の変化であると考えられている。

［ファイザー社 社内資料］

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用[56)]

40～2,000mg／kg の経口投与によってマウスの一般行動の変化はみられなかった。
また 400mg／kg 以上で協調運動、2,000mg／kg で自発運動の軽度な抑制がみられたが、正常体温、けいれんには影響しなかった。

2) 呼吸・循環器系に対する作用[56)]

40mg／kg の静脈内投与でウサギ血圧においてわずかな一過性の低下がみられた。ラットでは投与直後から一過性の呼吸抑制と血圧低下がみられたがいずれも約 2 分後には回復した。

3) 平滑筋に対する作用[56)]

モルモット摘出回腸に対し 10^{-4}mol／L の濃度で軽度の収縮がみられた。またモルモット摘出気管支に対しては用量依存的な収縮がみられ、ヒスタミン収縮に対し相加的に作用した。

4) 骨格筋に対する作用[56)]

ラット坐骨神経電気刺激による腓腹筋収縮に対し、40 及び 200mg／kg の投与では影響はみられず、10^{-4}mol／L の濃度によるカエル腹直筋に対しても影響は認められなかった。

5) 腎機能に対する作用[56)]

400mg／kg 及び 2,000mg／kg の経口投与でラットの尿量の増加がみられた。2,000mg／kg では Na^{+}、Cl^{-}排泄量の減少がみられた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[57)]

LD_{50} (mg／kg)

動物 ＼ 投与経路	dd 系マウス		Wistar 系ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	12,500	12,900	15,600	15,800
皮下	3,000	3,210	3,990	3,870
静脈内	1,096	1,114	1,550	1,520

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性[57)]

ラットにサラゾスルファピリジン 500mg／kg、1,000mg／kg、2,000mg／kg を 4 週間経口投与した結果、高用量(2,000mg／kg)の経口投与においてわずかではあるが体重増加抑制がみられた。しかし、その他血液所見、剖検所見等において特異所見は認められず性差も認められなかった。また、臓器組織学的検索においても雌雄各投与群とも異常所見はみられなかった。

2) 慢性毒性[57)]

サラゾスルファピリジンの 500mg／kg、1,000mg／kg 及び 1,500mg／kg の 3 段階経口投与で 26 週間にわたりラットを用いて実施した。その結果、1,500mg／kg 投与群において被毛光沢の減少、下痢、自発運動の抑制、軽度の白血球増加などがみられたほか、いずれの投与群においても本剤に由来すると思われる特異所見は認められなかった。

3) 反復投与毒性試験

Wistar 系ラットを用いた経口投与（200～800mg／kg／日、6 ヵ月間）では、全群に甲状腺濾胞過形成、800mg／kg／日群雌で下垂体に空胞細胞が認められたため無毒性量を明らかにすることはできなかった。

回復試験の結果、可逆性の変化であると考えられた。

ビーグル犬を用いた経口投与（250、500mg／kg／日、6 ヵ月間）では、全群で甲状腺の軽度肥大及び相対重量の増加、250mg／kg／日群で甲状腺濾胞上皮肥大及び過形成並びにコロイド質の減少、500mg／kg／日群で精巣上皮のわずかな萎縮が認められたため無毒性量を明らかにすることはできなかった。

［ファイザー社 社内資料］

(3) 遺伝毒性試験[58)～59)]

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト培養リンパ球及びラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験において変異原性は認められなかったが、マウスを用いた小核試験では軽度であるが小核出現頻度を有意に増加させた。

(4) がん原性試験[60)]

ラットを用いた経口投与（84～337.5mg／kg／日、2 年間）、マウスを用いた経口投与（675～2,700mg／kg／日、2 年間）では、肝臓、膀胱等の臓器に新生物が発生するが、ヒト臨床用量では影響はないと考えられる。潰瘍性大腸炎患者での疫学調査ではサラゾスルファピリジンの投与は発癌性のリスクを高めないとされている。これらのことから、サラゾスルファピリジンの臨床用量では発癌性のリスクはないと結論づけた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 繁殖能及び一般生殖試験

ラットを用いた経口投与（200～800mg／kg／日）では、800mg／kg／日で着床後死亡の増加が認められた。500mg／kg／日では子宮内死亡数が増加した以外影響は認められなかった。

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラットを用いた経口投与（200～800mg／kg／日）では、200mg／kg／日以上で第 1 指節骨の化骨遅延が認められたため無毒性量を明らかにすることはできなかった。

ウサギを用いた経口投与（200～800mg／kg／日）では、催奇形性は認められず無毒性量は 800mg／kg／日以上であった。

3）周産期及び授乳期投与試験

ラットを用いた経口投与（200～800mg／kg／日）では、800mg／kg／日で分娩障害が認められたため母動物の生殖能に関する無毒性量は 500mg／kg／日であった。出生児に関しては、出生時体重は 500mg／kg／日以上で低下し、800mg／kg／日で生存児数が減少したため無毒性量は 200mg／kg／日であった。

［ファイザー社 社内資料］

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性

モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー反応、間接赤血球凝集反応、PCA 反応及びマウス－ラット系の PCA 反応において、サラゾスルファピリジンはマウスに IgE 抗体産生を誘導しなかったが、モルモットに対しては弱いながらもⅠ型アレルギー反応を誘発した。

［ファイザー社 社内資料］

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：サラゾピリン錠 500mg　処方箋医薬品[注)]

有効成分：日局 サラゾスルファピリジン

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：5 年

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 包装状態での貯法

貯　　法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分：サラゾピリン坐剤 500mg（ファイザー）

アザルフィジン EN 錠（あゆみ製薬）

サラゾスルファピリジン錠 500mg「日医工」（日医工ファーマー日医工）等

同 効 薬：メサラジン

ベタメタゾン

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム

プレドニゾロン

プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム

7. 国際誕生年月日

1942 年 4 月 25 日（ノルウェー）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
サラゾピリン錠500mg	2008年 9月 5日 (1969年 9月 3日)	22000AMX02021 (（44AM輸）176)	2008年12月19日 (1970年 8月)	2009年 1月28日 (1969年 9月)

（　）内は旧販売名（2009 年 8 月 31 日経過措置期間終了）

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
サラゾピリン錠 500mg	6219001F1071	6219001F1071	111329703	620008624

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) Svartz, N. : Acta Med Scand. 1942 ; 110 (6) : 577-598 [L20030625053]
2) Bargen, J. A. : Am Surg. 1962 ; 28 : 630-635 (PMID: 13864976) [L20030630071]
3) Goligher, J. C. : Medical Treatment. 1968 ; 208-209 [L20030625107]
4) Hanke, V. P. et al. : Z Gesamte Inn Med. 1971 ; 26 (21) : 292-293 (PMID: 4402345) [L20031125003]
5) Bockus, H. L. : Gastroenterology. 1964 ; (2) : 816-892 [L20030624018]
6) 樋渡　信夫ほか：日本大腸肛門病会雑誌. 1977 ; 30 : 99-101 [L20030624021]
7) Misiewicz, J. J. et al. : Lancet. 1965 ; 285 (7378) : 185-188 [L20030618138]
8) Lennard-Jones, J. E. et al. : Lancet. 1965 ; 285 (7378) : 188-189 (PMID: 14238045) [L20030618139]
9) 山形　敞一ほか：診断と臨床. 1968 ; 43 (3) : 531-542 [L20030618140]
10) 湯川　永洋ほか：臨床と研究. 1968 ; 45 (8) : 1805-1809 [L20030618141]
11) 内田　茂美：基礎と臨床. 1968 ; 2 (5) : 407-410 [L20030618142]
12) 松永　藤雄ほか：基礎と臨床. 1980 ; 14 (9) : 2486-2496 [L20030604018]
13) Pratap, G. et al. : J Immunol. 1996 ; 156 : 1937-1941 (PMID: 8596047) [L49990147164]
14) 吉田　豊ほか：日本臨床. 1977 ; 35 (5) : 1872-1876 [L20030606010]
15) 井上　幹夫ほか：現代医療. 1987 ; 19 : 153-159 [L20030618144]
16) Schroder, H. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1972 ; 13 (4) : 539-551 (PMID: 4402886) [L20030606018]
17) Campbell, D E S. : Z Gastroenterol. 1981 ; 19 (Suppl.) : 15-20 (PMID:6168126) [L20030606023]
18) Azad Khan, A. K. et al. : Lancet. 1977 ; 310 (8044) : 892-895 (PMID: 72239) [L20030606032]
19) Van Hees, P. A. M. et al. : Lancet. 1978 ; 311 (8058) : 277 (PMID: 74700) [L20030606044]
20) Hanngren, A. et al. : Acta Med Scand. 1963 ; 173 (fasc.1) : 61-72 (PMID: 13952555) [L20030606090]
21) Hanngren, A. et al. : Acta Med Scand. 1963 ; 173 (fasc.4) : 391-399 (PMID: 13952556) [L20030606102]
22) 黒川　義直：薬物療法. 1968 ; 1 (5) : 725-727 [L20030618143]
23) Helander, S. : Acta Physiol Scand. 1945 ; 10 (Suppl.29) : 11-16 [L20030606080]
24) Springer, T. A. : Cell. 1994 ; 76 (2) : 301-314 (PMID: 7507411) [L20030904033]
25) Cronstein, B. N. et al. : J Clin Invest. 1993 ; 92 (6) : 2675-2682 (PMID: 8254024) [L20030904034]
26) 小野　泰蔵ほか：基礎と臨床. 1983 ; 17 (8) : 2553-2567 [L20030604011]
27) Azad Khan, A. K. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1982 ; 13 (4) : 523-528 (PMID: 6121576) [L20030618149]
28) 井上　幹夫：厚生省特定疾患炎症性腸管障害研究班業績集. 1980 ; 90-96 [L20030618136]
29) Sjöquist, B. ほか：薬物動態. 1991 ; 6 (3) : 439-456 [L20030728015]
30) Sjöquist, B. ほか：薬物動態. 1991 ; 6 (3) : 475-489 [L20030905017]

31) Azad Khan, A. K. et al. : BMJ. 1979 ; 279 : 1553 (PMID: 43760) [L20030618147]
32) 松崎　真由美ほか : 日立医学会誌. 1988 ; 52 : 95-97 [L20030905015]
33) 菅原　和信ほか : “化学療法薬 1. サルファ剤” 薬剤の母乳への移行 南山堂. 1991 ; 294-300 [L20030905010]
34) Das, K. M. et al. : Clin Pharmacokinet. 1976 ; 1 : 406-425 (PMID: 15752) [L20030618127]
35) Hoult, J. R. S. : Drugs. 1986 ; 32 (Suppl.1) : 18-26 (PMID: 2877850) [L20030905169]
36) Azad Khan, A. K. et al. : Topics in gastroenterology Oxford Blackwell Scientific Pub. 1976 ; 4 : 367-381 [L20030618151]
37) Sieg, I. et al. : Z Gastroenterol. 1991 ; 29 (11) : 602-605 (PMID: 1771936) [L20030904025]
38) 仲川　義人編集 : “62 化学療法薬 621 サルファ剤” 医薬品相互作用 第 2 版 医薬ジャーナル社. 1998 ; 966-973 [L20030905012]
39) 堀　美智子監修 : “スルフォニル尿素系製剤⇔サルファ剤” 医薬品相互作用ハンドブック 改訂 2 版, じほう. 2002 ; 196 [L20030905002]
40) 堀　美智子監修 : “ワルファリン⇔サリチル酸系製剤” 医薬品相互作用ハンドブック 改訂 2 版, じほう. 2002 ; 417 [L20030905003]
41) Grindulis, K. A. et al. : Scand J Rheumatol. 1985 ; 14 (3) : 265-270 (PMID: 2864741) [L20030905170]
42) Azad Khan, A. K. et al. : Gut. 1980 ; 21 (3) : 232-240 (PMID: 6105118) [L20030905168]
43) Tatro, D. S. : Drug Interaction Facts 2001 St. Louis, MO Facts and Comparisons. 2001 ; 588 [L20031117003]
44) Juhl, R. P. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976 ; 20 (4) : 387-394 (PMID: 10123) [L20030825023]
45) Tatro, D. S. : Drug Interaction Facts Third Edition St. Louis, MO Facts and Comparisons. 1992 ; 294 [L20030922017]
46) Szumlanski, C. L. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1995 ; 39 (4) : 456-459 (PMID: 7640156) [L20030708016]
47) Lowry, P. W. et al. : Gastroenterology. 1999 ; 116 (6) : 1505-1506 (PMID: 10391741) [L20030708018]
48) Lowry, P. W. et al. : Gut. 2001 ; 49 (5) : 656-664 (PMID: 11600468) [L20030708024]
49) 中田　惠輔 ほか : 臨床と研究. 1983 ; 60 (12) : 3989-3992 [L20030618145]
50) Kato, M. et al. : The Journal of Toxicological Sciences. 2001 ; 26 (5) : 285-297 (PMID: 11871125) [L20030724176]
51) Horimoto, M. et al. : Journal of Teratology Society Abstracts. 1997 ; 56 (6) : 394 [L20030724177]
52) 福島　民雄ほか : 日本トキシコロジー学会学術年会要旨集. 2002 ; 235 [L20030724178]
53) Levi, A. J. et al. : Lancet. 1979 ; 314 (8137) : 276-278 (PMID: 88609) [L20030618146]
54) Branski, D. et al.: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986 ; 5(2): 316-317 (PMID: 2870147) [L20100819114]
55) Riley, S. A. et al. : Lancet. 1986 ; 327 (8487) : 972 (PMID: 2871264) [L49990073670]
56) 金戸　洋ほか : 応用薬理. 1988 ; 36 (4) : 329-339 [L20030728009]
57) 六車　晃男ほか : 薬物療法. 1968 ; 1 (6) : 872-879 [L20030618122]
58) Bishop, J. B. et al. : Mutagenesis. 1990 ; 5 (6) : 549-554 (PMID: 1979833) [L20030904013]

59) 加藤　基恵ほか：基礎と臨床. 1990；24（15）：7945-7953 [L20030905008]
60) Iatropoulos, M. J. et al.：Exp Toxicol Pathol. 1997；49（1-2）：15-28
(PMID:9085070) [L20030904032]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

○潰瘍性大腸炎
○限局性腸炎
○非特異性大腸炎

6. 用法及び用量

通常1日4～8錠（2～4g）を4～6回に分服する。
症状により初回毎日16錠（8g）を用いても差しつかえない。
この場合3週間を過ぎれば次第に減量し、1日3～4錠（1.5～2g）を用いる。
ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン4錠（2g）を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。

国名	アメリカ
会社名	Pfizer Inc.
販売名	Azulfidine Tablets
剤形・規格	500mgTab.
効能又は効果	a）軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の治療、重症の潰瘍性大腸炎の補助療法 b）潰瘍性大腸炎における急性増悪からの寛解期の延長
用法及び用量	各患者の反応と忍容性に応じてAzulfidine Tabletsの用量を調節する。 初期療法：成人には3～4g／日を8時間以内に分割投与する。胃腸不耐性を起こす可能性を減らすために、投与初期は最小投与量例えば 1～2g／日を推奨する。効果を得るために4g／日超が必要な場合、毒性のリスク上昇に留意すること。 6歳以上の小児には40～60mg／kgを1日3～6回分割投与する。 維持療法：成人1日投与量2g。 6歳以上の小児には30mg／kgを1日4回分割投与する。 Azulfidine Tabletsに対する潰瘍性大腸炎の反応は、S状結腸鏡検査、生検検体の評価のみならず、発熱、体重変化及び下痢と出血の程度と頻度などの臨床的基準によって評価できる。下痢を含む臨床症状がコントロールされている場合でも、投与の継続が必要であることが多い。内視鏡検査で十分な改善が認められた場合は、Azulfidine の用量を維持療法のレベルに減量する。下痢が再燃した場合は、以前効果が認められたレベルに増量する。Azulfidine の投与初期に胃不耐性（食欲不振、悪心、嘔吐等）の症状があらわれた場合、それらは血清総スルファピリジン値の上昇によるものと考えられ、Azulfidine の1日投与量を半減

	し、その後数日かけて漸増することにより症状を軽減することが期待できる。胃不耐性が持続する場合は、投与を5～7日間中断し、低用量で再投与する。 一部の患者は Sulfasalazine 療法に過敏である。様々な脱感作様レジメンが患者の 53 例中 34 例、8 例中 7 例、20 例中 19 例に有効であったと報告されている。これらのレジメンからは、Sulfasalazine の 1 日投与量を 50～250mg から開始し、望ましい治療レベルに到達するまで 4～7 日毎に倍増することが提案される。過敏症が再燃した場合は、Azulfidine を中止する必要がある。無顆粒球症の既往がある患者又は以前 Sulfasalazine を投与したときにアナフィラキシー様反応を経験した患者には脱感作を行ってはならない。

国名	イギリス
会社名	Pfizer Inc.
販売名	Salazopyrin tablets
剤形・規格	500mgTab.
効能又は効果	潰瘍性大腸炎の寛解の導入及び維持 活動性クローン病の治療
用法及び用量	以下の疾患重症度、忍容性に応じて用量を調節する。 <u>高齢者</u> 特別な注意は必要ない。 A) 潰瘍性大腸炎 <u>成人</u> 重症：集中治療の一部としてのステロイド剤と一緒に 1 回 2～4 錠を 1 日 4 回投与する。錠剤が短時間で通過すると薬物の効果が減少する可能性がある。夜間の投与間隔は 8 時間以内とする。 中等症：ステロイド剤と一緒に 1 回 2～4 錠を 1 日 4 回投与。 維持療法：寛解導入後は徐々に用量を減らし 4 錠／日とする。急性増悪から数年経過しても、投与を中止すると再発リスクが 4 倍上昇するため、投与を無期限に継続するべきである。 <u>小児</u> 体重に応じて減量する。 急性増悪又は再発：40～60mg／kg／日 維持療法：20～30mg／kg／日 Salazopyrin 懸濁液はより柔軟に投与できる。 B) クローン病 活動性クローン病に対しては、潰瘍性大腸炎と同様に Salazopyrin を投与する（上記のとおり）。

上記を含み世界 35 ヵ国以上で発売又は承認されている（2020 年 5 月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

【9.特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤の動物実験では催奇形作用は認められていないが、他のサルファ剤（スルファメトピラジン等）では催奇形作用が認められている。また、本剤の代謝物の胎盤通過により新生児に高ビリルビン血症を起こすことがある。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。母乳中に移行し、乳児に血便又は血性下痢があらわれたとの報告がある。

	内容
米国添付文書 (2022 年 10 月)	There are no adequate and well-controlled studies of sulfasalazine in pregnant women. Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 6 times the human maintenance dose of 2 g/day based on body surface area and have revealed no evidence of impaired female fertility or harm to the fetus due to sulfasalazine. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed. There have been case reports of neural tube defects (NTDs) in infants born to mothers who were exposed to sulfasalazine during pregnancy, but the role of sulfasalazine in these defects has not been established. However, oral sulfasalazine inhibits the absorption and metabolism of folic acid which may interfere with folic acid supplementation and diminish the effect of periconceptional folic acid supplementationthat has been shown to decrease the risk of NTDs. A national survey evaluated the outcome of pregnancies associated with inflammatory bowel disease (IBD). In a group of 186 women treated with sulfasalazine alone or sulfasalazine and concomitant steroid therapy, the incidence of fetal

	morbidity and mortality was comparable to that for 245 untreated IBD pregnancies as well as to pregnancies in the general population. A study of 1,455 pregnancies associated with exposure to sulfonamides indicated that this group of drugs, including sulfasalazine, did not appear to be associated with fetal malformation. A review of the medical literature covering 1,155 pregnancies in women with ulcerative colitis suggested that the outcome was similar to that expected in the general population. No clinical studies have been performed to evaluate the effect of sulfasalazine on the growth development and functional maturation of children whose mothers received the drug during pregnancy. **Clinical Considerations**：Sulfasalazine and its metabolite, sulfapyridine pass through the placenta. Sulfasalazine and its metabolite are also present in human milk. In the newborn, sulfonamides compete with bilirubin for binding sites on the plasma proteins and may cause kernicterus. Although sulfapyridine has been shown to have a poor bilirubin-displacing capacity, monitor the newborn for the potential for kernicterus. A case of agranulocytosis has been reported in an infant whose mother was taking both sulfasalazine and prednisone throughout pregnancy. **Nursing Mothers**：Sulfonamides, including sulfasalazine, are present in human milk. Insignificant amounts of sulfasalazine have been found in milk, whereas levels of the active metabolite sulfapyridine in milk are about 30 to 60 percent of those in the maternal serum. Caution should be exercised when AZULFIDINE is administered to a nursing mother. There are reports with limited data of bloody stools or diarrhea in human milk fed infants of mothers taking sulfasalazine. In cases where the outcome was reported, bloody stools or diarrhea resolved in the infant after discontinuation of sulfasalazine in the mother or discontinuation of breastfeeding. Due to limited data, a causal relationship between sulfasalazine exposure and bloody stools or diarrhea cannot be confirmed or denied. Monitor human milk fed infants of mothers taking sulfasalazine for signs and symptoms of diarrhea and/or bloody stools.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A (2019年9月)

＜参考：分類の概要＞

オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

A：Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における「2.禁忌」及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

【2.禁忌】

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 サルファ剤又はサリチル酸製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 低出生体重児又は新生児［9.7.1参照］

【9.特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児又は新生児

投与しないこと。高ビリルビン血症を起こすことがある。［2.2参照］

9.7.2 乳児、幼児又は小児

臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年10月)	Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.
英国のSPC (2021年12月)	Children The dose is reduced in proportion to body weight. *Acute Attack or Relapse* 40-60mg/kg per day Maintenance Dosage 20-30mg/kg per day Salazopyrin Suspension may provide a more flexible dosage form.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉砕

サラゾピリン錠 500mg の粉砕後の安定性を検討した報告（下記の試験方法による）を以下に示す。なお、サラゾピリン錠 500mg を粉砕しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を行っていないため、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。錠剤を粉砕しての本剤の投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

【安定性試験】

試料の調製方法　：乳鉢を用いて粉砕する
保存条件　：①30℃75%RH，室内散光（遮光開栓ガラス瓶）
②30℃75%RH，室内散光（透明開栓ガラス瓶）
③30℃75%RH，室内散光（遮光密栓ガラス瓶）
④30℃75%RH，室内散光（透明密栓ガラス瓶）
測定時期　：開始時、7 日（168hr）、14 日（336hr）、30 日（720hr）
試験項目　：外観は肉眼にて観察、含量は定量法にて測定
水分は乾燥減量法にて測定
試験回数　：外観 1 回
含量・水分定量 3 回（結果は 3 回の平均値を示した）

試験結果：

保存条件	測定項目	測定時期			
		開始時	7 日（168hr）	14 日（336hr）	30 日（720hr）
①	外観	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末
	含量（%）［対 開始時（%）］	100.0［100］	99.6［100］	101.1［101］	99.3［99］
	水分（%）	2.01	2.29	2.72	2.28
②	外観	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末
	含量（%）［対 開始時（%）］	100.0［100］	101.4［101］	102.3［102］	100.0［100］
	水分（%）	2.01	2.14	2.74	2.18
③	外観	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末
	含量（%）［対 開始時（%）］	100.0［100］	100.6［101］	100.3［100］	100.2［100］
	水分（%）	2.01	1.73	2.48	2.13
④	外観	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末	だいだい色の粉末
	含量（%）［対 開始時（%）］	100.0［100］	98.7［99］	101.1［101］	99.7［100］
	水分（%）	2.01	1.31	1.69	1.59

（社内資料）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7

MIF139005H